

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

PATENTCHRIFT

(11) DD 290 198 A5

5(51) C 07 J 53/00  
C 07 J 75/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 J / 332 782 5	(22)	18.09.89	(44)	23.05.91
(71)	Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Wunderwald, Manfred, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Beutenberg- straße 11, O - 6900 Jena, DE				
(74)	siehe (73)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'- onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren Deri- vate				

(55) 11 $\beta$ -arylsubstituierte Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-one und 11 $\beta$ -arylsubstituierte  
Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ole sowie deren 2'-Derivate; doppelte Ketalisierung; Epoxidierung;  
Grignardierung; saure Hydrolyse; Reduktion; Acetalisierung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten  
Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten  
Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate. Diese neuen Verbindungen sind als  
antigestagen wirksame Verbindungen für die pharmazeutische Forschung und Industrie von Interesse. Ihre  
Herstellung erfolgt durch doppelte Ketalisierung des Estra-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons,  
Epoxidierung der 5(10)-Doppelbindung, Grignardierung in der 11-Stellung und Entketalisierung sowie  
Dehydratisierung durch Behandlung mit Säuren bzw. anschließende Reduktion der 2'-Ketogruppe sowie deren  
Derivatisierung zu den Titelverbindungen.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate auf chemisch-synthetischem Wege. Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexane mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung sind als Antigestagene von Interesse. Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt somit in der pharmazeutischen Forschung und Industrie.

### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate und die Verfahren zu ihrer Herstellung sind neu und wurden in der chemischen Literatur und in Patenten bisher nicht beschrieben.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexanen mit einer Sauerstofffunktion in 2'- und einem Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung, um sie als Antigestagene zu nutzen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein chemisch-synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen und 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-olen sowie deren 2'-Derivate anzugeben. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe in ihrem Grundzug dadurch gelöst, daß man

- Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on mit Ethylenglykol in Gegenwart einer Säure in das 3,3-Ethylendioxy-cyclohexan umwandelt,
  - 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan durch Behandlung mit einer Peroxyverbindung selektiv in das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan überführt,
  - 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in Gegenwart einer Kupfer(I)-verbindung in ein 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung überführt und anschließend daraus
  - durch Behandlung mit einer Säure in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on gewinnt bzw.
  - durch Reduktion und selektive Reoxidation dieses 11 $\beta$ -aryl-substituierte Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in ein 11 $\beta$ -arylsubstituiertes Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ol überführt sowie
  - daraus mit Acylierungsmitteln 11 $\beta$ -arylsubstituierte Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-(2'-acyloxy)-cyclohexane gewinnt.
- Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird
- im Verfahrensschritt a) das Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-on in einem Lösungsmittel, wie Benzen oder Methylenchlorid, mit Ethylenglykol in Gegenwart eines Orthoesters, wie Orthoamelsäuretrimethylester, und einer Säure, wie Toluolsulfonsäure, bei Temperaturen zwischen 10°C und 70°C zu 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan umgesetzt, im Verfahrensschritt b) das 3,3-Ethylendioxy-estra-5(10),9(11)-dien-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan gelöst in einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, mit der 2molaren bis 6molaren Menge an 30%igem Wasserstoffperoxyd in Gegenwart von 1 Mol bis 3 Mol Chloralhydrat und jeweils 1 Mol bis 5 Mol Natriumcarbonat und/oder Dinatriumhydrogenphosphat unter Rühren umgesetzt, im Verfahrensschritt c) das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-estr-9(11)-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan in einem Ether, wie Tetrahydrofuran, mit einem para-substituierten Phenylmagnesiumhalogenid in einem Ether, wie p-Dimethylaminophenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran, in Gegenwart katalytischer Mengen einer Kupfer(I)-verbindung, wie Kupfer(I)-chlorid, bei von -35°C auf +30°C ansteigenden Temperaturen umgesetzt, im Verfahrensschritt d) das 3,3-Ethylendioxy-5 $\alpha$ -hydroxy-estr-9-en-17(S)-spiro-1'-(2',2'-ethylendioxy)-cyclohexan mit einem para-substituierten Arylrest in 11 $\beta$ -Stellung mit einer wäßrigen Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie verdünnter Salzsäure und Aceton, oder mit einer wasserhaltigen Säure, die zugleich als Lösungsmittel dient, wie z. B. einer Essigsäure-Wasser-Mischung, bei Temperaturen zwischen 20°C und 100°C behandelt bzw.
  - im Verfahrensschritt e) die Reduktion eines 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estr-4,9-dien-3-on-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-ons mit Di-iso-butylaluminiumhydrid in einem Kohlenwasserstoff oder Kohlenwasserstoffgemisch, wie Toluol oder Hexan oder deren Gemisch, bei -60°C bis +20°C vorgenommen und durch nachfolgenden Zusatz eines Ketons, wie Acetons, bei -60°C bis +20°C die selektive Reoxidation der 3-Hydroxygruppe bewirkt sowie

